

Л.И.Волкова<sup>1</sup>, Д.В.Капитанова<sup>2</sup>

# Эффективность небулайзерной терапии суспензией будесонида в лечении обострения бронхиальной астмы

1 – ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет", г. Томск;

2 – МКЛПМУ "Городская больница № 3", г. Томск

L.I.Volkova, D.V.Kapitanova

## Efficacy of nebulized therapy of bronchial asthma exacerbation with budesonide suspension

### Summary

The aim of this trial was to evaluate efficacy of budesonide suspension for treatment of asthma exacerbations in comparison with systemic corticosteroids (SCS) with regards to clinical and functional changes and also to inflammatory activity in induced sputum (IS) and exhaled breath condensate (EBC). The trial involved 56 inpatients, mean age,  $49.1 \pm 14.3$  years, with moderate and severe asthma exacerbation. The patients were divided into 2 groups: the 1st group (26 patients) received nebulized budesonide suspension (Pulmicort Respules, AstraZeneca) 2.0 mg b.i.d., the 2nd group (30 patients) were treated with oral prednisolone 30 mg daily with gradual reduction of the dose followed by withdrawal the drug. Moreover, all the patients received nebulized bronchodilators, oxygen supplementation if needed, expectorants, antibiotics, and medications for co-morbidities. Effectiveness of therapy for asthma exacerbation was evaluated with reduction in asthma attacks and additional use of short-acting  $\beta_2$ -agonists, improvement in daily physical activity and peak expiratory flow rate (PEFR). Spirometry with assessment of bronchodilator response, IS cell count, and measurement of NO metabolites in EBC were performed before and after treatment. In all patients, the treatment resulted in significant improvement in clinical and functional parameters with no difference between the groups. Dyspnea and wheezing improved more in budesonide group than were in prednisolone group. Good asthma control was achieved in 18 patients of the budesonide group (75 %) and in 21 patients of the prednisolone group (70 %). Partial control of asthma was achieved in 6 (25 %) and 9 (30 %) patients, respectively. The mean duration of treatment was longer in prednisolone group ( $9.3 \pm 1.1$  vs.  $6.1 \pm 1.0$  days respectively,  $p < 0.001$ ). Cytosis, eosinophil and neutrophil counts reliably decreased and macrophages number increased, EBC NO metabolite levels significantly reduced in both the groups with no difference between the groups. IS cell counts and EBC NO metabolite levels correlated to the degree of asthma control. Generally, the therapy with nebulized budesonide was well-tolerated, adverse events were more frequent in prednisolone group. Therefore, nebulized budesonide suspension was as highly clinically effective in asthma exacerbation as SCS; it could be used as the alternative drug with better safety profile.

### Резюме

Целью данного исследования было изучение эффективности купирования обострений БА суспензией будесонида в сравнении с терапией системными глюкокортикостероидами (СГКС) с учетом динамики не только клинических данных и параметров спирометрии, но и показателей активности воспаления в индуцированной мокроте (ИМ) и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). В исследовании участвовали 56 стационарных больных, средний возраст –  $49,1 \pm 14,3$  года, со среднетяжелым или тяжелым обострением БА, которые были разделены на 2 группы. В 1-й группе (26 человек) применялась суспензия будесонида (*Pulmicort Respules, AstraZeneca*) 2,0 мг 2 раза в сутки через небулайзер, 2-я группа (30 человек) получала 30 мг в сутки преднизолона перорально со снижением дозы до полной отмены. Кроме того, все пациенты получали небулизированные бронхолитики, при необходимости кислород, отхаркивающие средства, антибиототики, препараты по поводу сопутствующей патологии. Эффективность лечения обострения БА оценивалась по уменьшению приступов удушья и потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, восстановлению нормальной физической активности, увеличению пиковой скорости выдоха. До и после купирования обострения проводили спирометрию с бронходилатационной пробой, исследовали клеточный состав ИМ и метаболиты NO в КВВ. У всех пациентов в результате лечения получено значительное улучшение клинико-функциональных показателей без различий между группами. В группе будесонида одышка и интенсивность свистящего дыхания при аускультации уменьшились в большей степени, чем в группе преднизолона. Хороший контроль БА достигнут у 18 (75 %) больных группы будесонида и 21 (70 %) группы преднизолона, неполный контроль – у 6 (25 %) и 9 (30 %) больных соответственно. В группе преднизолона средняя продолжительность терапии была достоверно больше, чем в группе будесонида ( $9,3 \pm 1,1$  и  $6,1 \pm 1,0$  дня соответственно;  $p < 0,001$ ). В цитограммах ИМ обеих групп достоверно уменьшились цитоз, число эозинофилов и нейтрофилов, увеличилось содержание макрофагов; в КВВ значительно снизился уровень метаболитов NO без достоверных различий между группами. Клеточный состав ИМ и содержание метаболитов NO в КВВ коррелировали с уровнем контроля БА. Терапия небулизированным будесонидом в целом хорошо переносилась, но у пациентов, принимавших преднизолон, побочных эффектов было больше. Таким образом, небулизированная суспензия будесонида при обострении БА имеет высокую клиническую эффективность, сравнимую с эффективностью СГКС, и может быть использована как альтернатива им, являясь при этом более безопасной.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении бронхиальной астмы (БА), частота ее обострений остается высокой. Обострения обычно возникают вследствие неадекватности базисной терапии или воздействия триггеров (респираторная инфекция, контакт с аллергенами и раздражающими газами, чрезмерная физическая и эмоциональная нагрузка, изменения погоды и т. д.). Тяжелые обострения, как правило,

связаны с недооценкой состояния, неправильными действиями в начале обострения и неправильным лечением обострения.

Согласно принятым стандартам основное место в лечении обострений занимают бронхолитики, кислородотерапия и системные глюкокортикостероиды (СГКС) [1]. По данным исследований, назначение СГКС при обострении БА приводит к уменьшению

обструкции, снижает уровень госпитализации и риск рецидивов обострения БА после выписки из стационара [2–4]. Однако показано, что эффект СГКС наступает не ранее чем через 6–12 ч [2], а частые курсы терапии могут привести к развитию таких системных осложнений, как гипергликемия, остеопороз, супрессия функции надпочечников [5, 6].

В некоторых исследованиях было показано, что эффективность назначения высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС) посредством дозированного аэрозольного ингалятора и спейсера при обострении сравнима с приемом пероральных или парентеральных стероидов, при этом лечебное действие развивается быстрее [7–10]. Однако прием иГКС при обострении может быть малоэффективен из-за выраженной бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности, которые не позволяют создать достаточный инспираторный поток и обеспечить доставку лекарственного средства в дистальные отделы бронхиального дерева.

Относительно недавно появился альтернативный способ доставки иГКС — с помощью небулайзера, что позволяет повысить их дозу, улучшить технику ингаляции и комплаенс, а также избежать назначения СГКС. В России для небулизации доступен пока только один кортикостероид — будесонид.

В последние годы небулайзерная терапия будесонидом нашла широкое применение в педиатрической практике. В многочисленных исследованиях показана клиническая эффективность и безопасность этой терапии у детей как при хронической персистирующей БА, так и во время ее обострений [11–15].

Проведенные исследования взрослых также свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости суспензии будесонида при обострении БА [16–23]. Показано, что терапия небулизированным будесонидом является адекватной альтернативой СГКС, при этом быстрее наступает действие препарата, количество побочных эффектов невелико. Однако эти исследования значительно отличались по дизайну. Дозы будесонида варьировали от 2 до 20 мг в сутки [16, 21]. В некоторых исследованиях отсутствовало сравнение с традиционной терапией СГКС [20, 21], был короткий срок наблюдения [16, 19] или малое количество больных [17–19, 21]. Во всех исследованиях эффект лечения оценивался только по динамике клинических симптомов, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и оксигенации крови.

Использование брашбиоптатов и биоптатов из проксимальных бронхов, полученных при помощи фибробронхоскопии, для прямого мониторинга бронхиального воспаления в данном случае ограничено из-за инвазивности этих методик. В последнее время показана достоверность и высокая информативность таких неинвазивных методик, как исследование клеточного состава индуцированной мокроты (ИМ) и определение уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе или в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) [24–27]. В доступной литературе нам не встретились исследования динамики данных мар-

керов воспаления для оценки противовоспалительного эффекта лечения небулизированным будесонидом.

В связи с этим представляется актуальным изучить эффективность купирования обострений БА суспензией будесонида в сравнении с терапией СГКС с учетом динамики не только клинических данных и показателей спирометрии, но и показателей активности воспаления, таких как клеточный состав индуцированной мокроты и уровень NO в КВВ.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали 56 пациентов в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст —  $49,1 \pm 14,3$  года), находившихся на стационарном лечении по поводу среднетяжелого или тяжелого обострения БА. Степень тяжести и фаза заболевания определялись согласно международным рекомендациям [1]. Критериями исключения из исследования были обострение крайне тяжелой степени ("астматический статус"), гормонозависимое течение БА или прием СГКС в течение последнего месяца, сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Группу контроля составили 20 некурящих практически здоровых добровольцев.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа получала суспензию будесонида (*Pulmicort Respules, AstraZeneca*) 2,0 мг 2 раза в сутки через небулайзер *Pari LC Jet Plus (Pari GmbH, Германия)*, 2-я группа — преднизолон перорально в начальной дозе 30 мг в сутки с дальнейшим снижением дозы и полной его отменой. Кроме того, в обеих группах применялся бронхолитик (ипратропиума бромид / фенотерол, сальбутамол) посредством небулайзера, при необходимости — кислород, отхаркивающие средства, антибиотики, препараты для лечения сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни и т. д.).

Эффективность лечения обострения БА оценивалась по уменьшению приступов удушья и потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия (КДБА), восстановлению нормальной физической активности, увеличению пиковой скорости выдоха (ПСВ). После купирования обострения БА базисная противовоспалительная терапия иГКС или их комбинацией с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) назначалась согласно степени тяжести заболевания.

У всех пациентов ежедневно оценивали по балльной шкале клинические симптомы БА (табл. 1), количество приступов удушья и потребность в КДБА. Дважды в сутки измерялась ПСВ. До и после купирования обострения проводилось спирографическое исследование с пробой на обратимость с бронхолитиком на аппарате *Masterscreen Pneumo (Erich Jaeger, Германия)*, исследование клеточного состава ИМ и уровней NO в КВВ.

Сбор ИМ осуществляли после последовательно проводимых ингаляций 3, 4 и 5 %-ного раствора нат-

**Таблица 1**  
**Оценка основных клинических показателей БА**

Симптом	Баллы
Кашель	0 – нет; 1 – незначительный; 2 – эпизоды сильного кашля; 3 – частые эпизоды сильного приступообразного кашля; 4 – непрерывный кашель
Одышка	0 – нет; 1 – при значительной физической нагрузке; 2 – при небольшой нагрузке (ускорение обычной ходьбы); 3 – при минимальной нагрузке (ходьба по квартире); 4 – в покое; 5 – удушье, вынужденное положение
Хрипы	0 – нет; 1 – при форсированном дыхании; 2 – единичные, локализованные; 3 – обильные, генерализованные; 4 – мозаичное дыхание; 5 – немое легкое

рия хлорида через небулайзер. До начала этой процедуры пациенты получали бронхолитик (200 мкг сальбутамола через дозированный аэрозольный ингалятор или 400 мкг сальбутамола через небулайзер). Ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия проводились сеансами по 5 мин, до и после каждого сеанса оценивалась ПСВ. После ингаляции пациент тщательно полоскал ротоглотку и старался откашлять мокроту в контейнер. ИМ исследовалась не позднее 2 ч после получения материала; обработку мокроты и подсчет клеточного состава производили по описанной в литературе методике [27, 28]. Все больные, участвовавшие в исследовании, хорошо перенесли ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия, и у всех была получено достаточное для исследования количество мокроты.

Для сбора КВВ использовали конденсирующую систему, представленную γ-образной полипропиленовой трубкой, конец которой был опущен в стеклянную пробирку. Трубка и пробирка помещались в емкость, заполненную льдом [29]. Измерение уровней метаболитов NO проводили по методике с использованием реактива *Griess*, регистрацией оптической плотности на микропланшетном спектрофотометре и определением концентрации NO по калибровочной кривой [30].

Статистическую обработку проводили, используя программу *Statistica 6.0*. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение. Оценку достоверности различий при нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента. При анализе распределений, отклоняющихся от нормального,

**Таблица 2**  
**Характеристика пациентов**

Показатель	Группа будесонида (n = 24)	Группа преднизолона (n = 30)
Возраст, лет	47,6 ± 13,8	51,1 ± 10,7
Пол, мужчины / женщины	6 / 18	10 / 20
Длительность БА, лет	9,4 ± 10,2	8,9 ± 8,5
ПСВ исходно, % <sub>доп.</sub>	43,0 ± 10,1	41,7 ± 15,4
ОФВ <sub>1</sub> исходно, % <sub>доп.</sub>	54,0 ± 16,4	53,5 ± 17,8
ФЖЕЛ исходно, % <sub>доп.</sub>	78,2 ± 21,3	81,1 ± 27,3
СОС <sub>25–75%</sub> исходно, % <sub>доп.</sub>	23,2 ± 15,5	21,5 ± 18,2
ЧДД при поступлении, мин <sup>-1</sup>	23,6 ± 2,6	24,0 ± 2,5
ЧСС при поступлении, мин <sup>-1</sup>	103,4 ± 12,4	105,1 ± 10,9
Потребность в КДБА до госпитализации, доз в сутки	11,4 ± 5,7	11,7 ± 4,6
Одышка при поступлении (0–5 баллов)	3,38 ± 0,82	3,53 ± 0,68
Кашель при поступлении (0–4 баллов)	2,79 ± 0,83	2,67 ± 0,61
Аускультативная картина при поступлении (0–5 баллов)	3,25 ± 0,44	3,27 ± 0,52
Терапия БА до настоящего обострения		
иГКС, n (%)	5 (20,8)	6 (20)
иГКС + ДДБА, n (%)	5 (20,8)	6 (20)
КДБА, n (%)	19 (79,2)	23 (76,7)
КДБА + ипратропиума бромид, n (%)	4 (16,7)	4 (13,3)
Теофиллины, n (%)	4 (16,7)	6 (20)

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений.

использовали непараметрические критерии (критерии Вилкоксона, Манна–Уитни). Качественные различия между группами определяли при помощи точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Из 56 пациентов, участвующих в исследовании, 26 человек составили группу небулизированного будесонида и 30 – группу преднизолона. По своим исходным клиническим и функциональным данным группы пациентов были сравнимы между собой (табл. 2). Более 1/2 больных не принимали препараты базисной терапии (иГКС, ДДБА) до настоящего

**Таблица 3**  
**Содержание метаболитов NO в КВВ и клеточный состав ИМ в период обострения БА и после его купирования ( $M \pm SD$ )**

Показатель	Группа будесонида (n = 24)		Группа преднизолона (n = 30)		Контроль (n = 20)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
NO, мкМ/л	10,1 ± 3,9 <sup>1</sup>	3,7 ± 1,6 <sup>1,2</sup>	9,5 ± 4,0 <sup>1</sup>	4,2 ± 1,7 <sup>1,3</sup>	0,88 ± 0,2
Цитоз, 10 <sup>6</sup> клеток/мл	1,56 ± 0,3 <sup>1</sup>	1,22 ± 0,23 <sup>1,2</sup>	1,56 ± 0,32 <sup>1</sup>	1,36 ± 0,42 <sup>1,3</sup>	1,09 ± 0,37
Альвеолярные макрофаги, %	33,3 ± 14,2 <sup>1</sup>	51,1 ± 9,5 <sup>1,2</sup>	35,1 ± 13,0 <sup>1</sup>	52,1 ± 9,1 <sup>1,3</sup>	70,2 ± 22,9
Нейтрофилы, %	32,4 ± 13,9 <sup>1</sup>	28,0 ± 4,7 <sup>1,2</sup>	31,8 ± 9,3 <sup>1</sup>	28,8 ± 7,6 <sup>1,3</sup>	23,4 ± 23,7
Эозинофилы, %	29,6 ± 17,3 <sup>1</sup>	15,8 ± 9,4 <sup>1,2</sup>	28,5 ± 19,6 <sup>1</sup>	14,4 ± 7,8 <sup>1,3</sup>	0,55 ± 0,79
Лимфоциты, %	4,7 ± 2,7	4,9 ± 2,3	4,7 ± 2,7	4,8 ± 2,5	5,5 ± 2,36

Примечание: <sup>1</sup> –  $p < 0,01$ , различия показателей по отношению к контрольной группе; <sup>2</sup> –  $p < 0,01$ , различия показателей до и после лечения обострения БА в группе пациентов, получавших небулизированный будесонид; <sup>3</sup> –  $p < 0,01$ , различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе пациентов, получавших преднизолон.

обострения. При поступлении у большинства больных наблюдались одышка в покое, тахипноэ и выраженная бронхиальная обструкция. В ИМ пациентов с БА, по сравнению со здоровыми лицами, отмечались достоверно большее общее количество клеток в 1 мл (цитоз), большее относительное количество нейтрофилов и эозинофилов и меньшее количество альвеолярных макрофагов. Концентрация NO в КВВ у больных БА была значительно повышена (табл. 3).

До окончания курса лечения из исследования вышли 2 пациента из группы будесонида (1 — из-за нарушения протокола исследования, 2 — из-за появления кровохарканья на 2-е сутки лечения). У всех больных в результате проведенного лечения наблюдалось значительное улучшение состояния, что сопровождалось увеличением физической активности. В обеих группах достоверно снизилось количество приступов удушья, потребность в КДБА и частота дыхания, при этом различий между группами выявлено не было (табл. 4). Отмечалось значительное уменьшение кашля в группе будесонида с  $2,79 \pm 0,83$  до  $0,54 \pm 0,51$  балла ( $p < 0,001$ ) и в группе преднизолона — с  $2,67 \pm 0,61$  до  $0,83 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,001$ ), различия между группами также не выявлены. Показатели одышки сократились в группе будесонида с  $3,38 \pm 0,82$  до  $0,29 \pm 0,55$  балла ( $p < 0,001$ ) и в группе преднизолона — с  $3,53 \pm 0,68$  до  $0,6 \pm 0,67$  балла ( $p < 0,001$ ). Однако изменение уровня одышки было более выражено у пациентов, получавших небулизированный будесонид, различия между группами по этому показателю были достоверными со 2-го дня терапии (рис. 1). Наблюдалось значительное улучшение аускультативной картины в легких, интенсивность свистящего дыхания уменьшилась в группе будесонида с  $3,25 \pm 0,44$  до  $0,17 \pm 0,38$  балла ( $p < 0,001$ ) и в группе преднизолона — с  $3,27 \pm 0,52$  до  $0,5 \pm 0,68$  балла ( $p < 0,001$ ). Опять же в группе будесонида динамика этого показателя была более выражена, достоверные межгрупповые различия выявлены с 3-го дня терапии (рис. 2).

К окончанию курса лечения в группах будесонида и преднизолона наблюдалась сравнимая положительная динамика показателей вентиляционной функции легких, что выражалось в значительном увеличении объема форсированного выдоха за 1-ю с

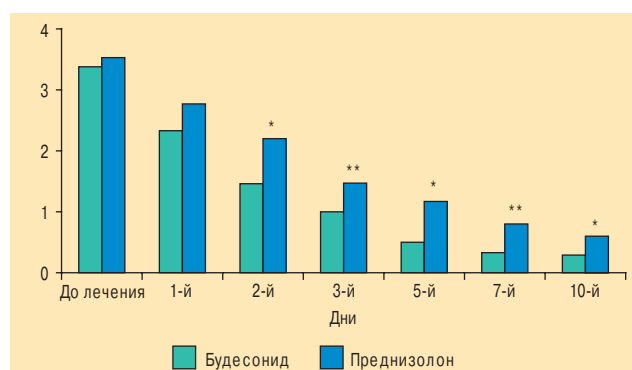


Рис. 1. Динамика одышки в течение курса терапии обострения БА  
Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

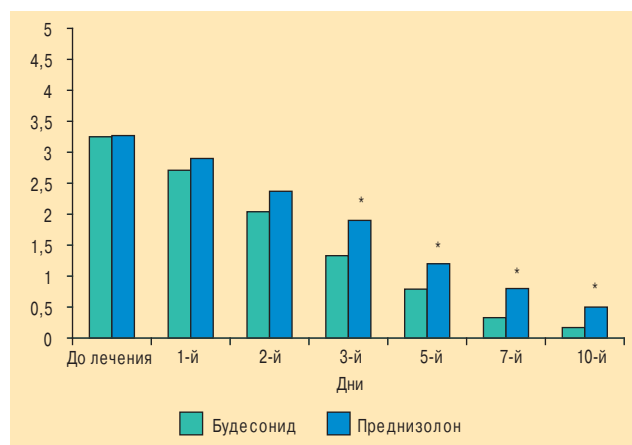


Рис. 2. Динамика аускультативной картины в течение курса терапии обострения БА  
Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

(ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и средней объемной скорости в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub> %) (табл. 4). В обеих группах постепенно повышалась ПСВ и снижалась ее суточная вариабельность (рис. 3, 4).

К окончанию лечения хорошего контроля БА по клинко-функциональным показателям (ПСВ —  $> 80$  % долж., отсутствие приступов удушья, восстановление нормальной физической активности) достигли 18 (75 %) пациентов в группе будесонида и 21 (70 %) в группе преднизолона, неполный контроль наблюдался в 6 (25 %) и 9 (30 %) случаях соответственно. У пациентов, получавших преднизолон, средняя продолжительность терапии была достоверно

Таблица 4  
Динамика клинических и функциональных показателей в период обострения БА и после его купирования ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа будесонида (n = 24)		Группа преднизолона (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Приступы удушья, сутки <sup>-1</sup>	7,8 ± 3,9	0,5 ± 1,1 <sup>1</sup>	7,4 ± 2,9	0,6 ± 1,1 <sup>2</sup>
Потребность в КДБА, доз в сутки	11,4 ± 5,7	0,6 ± 1,2 <sup>1</sup>	11,7 ± 4,6	0,6 ± 1,1 <sup>2</sup>
ЧД, мин <sup>-1</sup>	23,6 ± 2,6	15,4 ± 1,9 <sup>1</sup>	24,0 ± 2,5	16,2 ± 2,5 <sup>2</sup>
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	54,0 ± 16,4	81,8 ± 14,8 <sup>1</sup>	53,5 ± 17,8	83,4 ± 28,4 <sup>2</sup>
ФЖЕЛ, % долж.	78,2 ± 21,3	97,9 ± 18,0 <sup>1</sup>	81,1 ± 27,3	97,3 ± 24,2 <sup>2</sup>
СОС <sub>25–75</sub> , % долж.	23,2 ± 15,5	40,3 ± 21,3 <sup>1</sup>	21,5 ± 18,2	40,3 ± 24,7 <sup>2</sup>

Примечание: <sup>1</sup> —  $p < 0,001$ , различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе пациентов, получавших небулизированный будесонид; <sup>2</sup> —  $p < 0,001$ , различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе пациентов, получавших преднизолон.



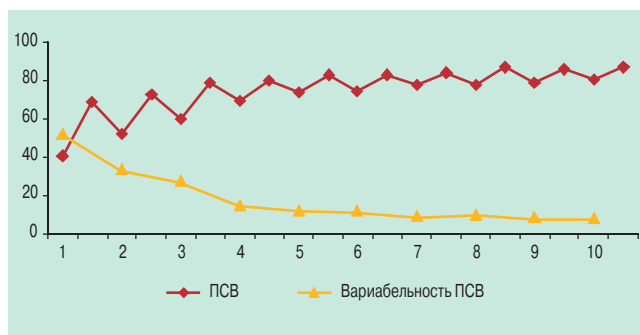


Рис. 3. Динамика ПСВ и ее вариальности в течение курса терапии обострения БА у пациентов, получавших небулизированный будесонид

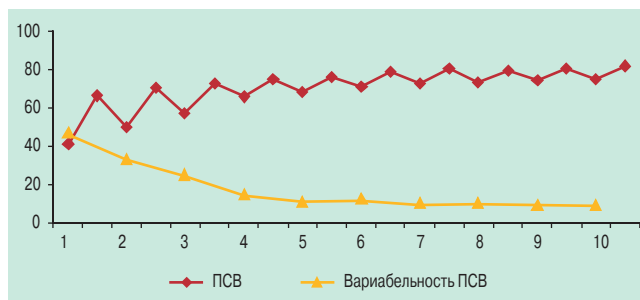


Рис. 4. Динамика ПСВ и ее вариальности в течение курса терапии обострения БА у пациентов, получавших преднизолон

больше, чем у пациентов, включенных в группу будесонида ( $9,3 \pm 1,1$  и  $6,1 \pm 1,0$  дня соответственно;  $p < 0,001$ ).

На фоне терапии обострения БА наблюдались изменения показателей активности бронхиального

воспаления. В обеих группах в цитограммах ИМ достоверно уменьшился цитоз, количество эозинофилов и нейтрофилов, увеличилось содержание макрофагов, а также значительно снизился уровень метаболитов NO в КВВ, что свидетельствует об уменьшении активности воспаления. Различия между группами по этим показателям выявлены не были (табл. 3).

Анализ клеточного состава ИМ в зависимости от уровня контроля симптомов БА показал, что в группах пациентов, не достигших полного контроля, в стадии обострения БА наблюдается большее относительное содержание нейтрофилов и меньшее содержание эозинофилов по сравнению с пациентами, у которых эффект лечения был выраженным. К окончанию курса терапии обострения заболевания у пациентов с неполным контролем сохранялась достоверно более выраженная нейтрофилия ИМ и меньшее количество альвеолярных макрофагов. Что касается содержания метаболитов NO, то отмечено более выраженное снижение их уровня в группах пациентов, достигших полного контроля симптомов БА (табл. 5, 6).

В целом терапия небулизированным будесонидом хорошо переносилась пациентами. Нежелательные эффекты наблюдались у 6 больных, из них у 3 человек — раздражение слизистой глотки, трахеи и связанный с этим сухой кашель и першение в горле после ингаляции, у 2 человек — появление болей в грудной клетке и у 1 человека — повышение артериального давления. Ни в одном случае отмены препарата не потребовалось. У пациентов, принимавших

Таблица 5

Содержание метаболитов NO в КВВ и клеточный состав ИМ у пациентов, получавших небулизированный будесонид, в зависимости от эффективности лечения ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа полного контроля ( $n = 18$ )		Группа неполного контроля ( $n = 6$ )	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NO, мкМ/л	$9,5 \pm 3,8$	$3,3 \pm 1,52$	$11,7 \pm 4,7$	$5,05 \pm 1,0$
Цитоз, $10^6$ /мл	$1,54 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,2$
Альвеолярные макрофаги, %	$33,6 \pm 14,9$	$53,7 \pm 8,2^2$	$32,9 \pm 8,7$	$48,1 \pm 6,5$
Нейтрофилы, %	$30,4 \pm 13,8^1$	$27,0 \pm 4,6^2$	$39,8 \pm 10,4$	$32,4 \pm 5,5$
Эозинофилы, %	$29,9 \pm 19,7^1$	$15,1 \pm 7,2$	$21,6 \pm 19,6$	$14,8 \pm 11,3$
Лимфоциты, %	$4,7 \pm 3,6$	$4,8 \pm 2,8$	$4,9 \pm 3,7$	$5,0 \pm 2,6$

Примечание: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , различия между показателями до начала лечения обострения БА в группах полного и неполного контроля БА; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$ , различия между показателями после купирования обострения БА в группах полного и неполного контроля БА.

Таблица 6

Содержание метаболитов NO в КВВ и клеточный состав ИМ у пациентов, получавших преднизолон, в зависимости от эффективности лечения ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа полного контроля ( $n = 21$ )		Группа неполного контроля ( $n = 9$ )	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NO, мкМ/л	$9,6 \pm 4,4$	$3,4 \pm 1,22$	$10,6 \pm 4,1$	$5,45 \pm 1,5$
Цитоз, $10^6$ /мл	$1,5 \pm 0,3$	$1,15 \pm 0,22$	$1,67 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,7$
Альвеолярные макрофаги, %	$36,1 \pm 13,8$	$55,5 \pm 8,32$	$35,0 \pm 8,7$	$47,7 \pm 8,5$
Нейтрофилы, %	$28,3 \pm 6,21$	$24,9 \pm 4,22$	$37,2 \pm 7,8$	$33,1 \pm 8,2$
Эозинофилы, %	$30,1 \pm 18,41$	$15,5 \pm 9,2$	$22,9 \pm 11,8$	$14,5 \pm 5,4$
Лимфоциты, %	$4,6 \pm 3,1$	$4,9 \pm 3,0$	$4,8 \pm 2,7$	$4,7 \pm 2,6$

Примечание: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , различия между показателями до начала лечения обострения БА в группах полного и неполного контроля БА; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$ , различия между показателями после купирования обострения БА в группах полного и неполного контроля БА.

Таблица 7

## Частота побочных явлений у пациентов с обострением БА

Побочный эффект	Группа будесонида (n = 24)		Группа преднизолона (n = 30)		p
	n	%	n	%	
Повышение АД	1	4,2	4	13,3	0,253
Изжога	0	0	6	20	0,023
Тошнота	0	0	2	6,7	0,304
Боли в эпигастрии	0	0	2	6,7	0,304
Повышение аппетита	0	0	6	20	0,023
Боли в костях	0	0	2	6,7	0,304
Боли в грудной клетке	2	8,3	0	0	0,193
Першение в горле, сухой кашель	3	12,5	0	0	0,081
Бронхолегочная инфекция	0	0	4	13,3	0,087
Всего	6	25	26	86,7	0,000

перорально преднизолон, побочных эффектов было больше. Чаше всего развивались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта — боли в эпигастрии, изжога, тошнота. Достоверное различие между группами обнаружено в отношении развития таких симптомов, как повышение аппетита и изжога (табл. 7). Кроме того, в группе преднизолона у 4 пациентов на 5–7-е сутки лечения появились признаки обострения бронхолегочной инфекции — повышение температуры тела до фебрильных цифр, усиление кашля со слизисто-гнойной мокротой, насморк, общая слабость, по поводу чего 3 больным потребовалось назначение курса антибиотика (табл. 7).

## Обсуждение

Проведенное исследование показало, что терапия суспензией будесонида через небулайзер при обострении БА не уступает по эффективности короткому курсу перорального преднизолона.

Подобные результаты были получены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. *C.A. Mitchell et al.* [16] выполнено мультицентровое рандомизированное исследование, предметом которого стало сравнение эффективности 3 режимов терапии ГКС у 135 больных с тяжелым обострением БА. В течение 24 ч пациенты получали либо 20 мг небулизированного будесонида, либо 30 мг преднизолона *per os*, либо 160 мг преднизолона *per os*. Все 3 режима терапии оказались сравнимы по влиянию на ПСВ до и после приема бронхолитика, т. е. небулизированный будесонид в дозе 20 мг в сутки по эффективности не уступал пероральным стероидам. В этом исследовании использовались высокие дозы будесонида, что потребовало дальнейшей работы по определению возможности применения более низких доз.

*T.W. Higenbottam et al.* [17] в двойном слепом рандомизированном исследовании сравнили небулизированный будесонид и пероральный преднизолон в качестве терапии тяжелого обострения БА без угрозы для жизни. В нем участвовали 13 больных, которые получали либо небулизированный будесонид в дозе 4 мг каждые 8 ч в течение 48–72 ч, либо преднизолон 40 мг в сутки в течение 9–11 дней. Между

группами не было статистически значимой разницы в абсолютном приросте ОФВ<sub>1</sub> через 24 ч (0,45 и 0,40 л соответственно;  $p = 0,87$ ). При этом наблюдалось более выраженное уменьшение свистящих хрипов и одышки через 24 и 48 ч в группе будесонида. Через 28 дней ОФВ<sub>1</sub> был значительно больше у пациентов, которые получали будесонид. Авторы показали, что в то время как СГКС, кислород и бронходилататоры составляют основу терапии при обострении БА, суспензия будесонида может способствовать восстановлению контроля симптомов заболевания. Недостатком данной работы было малое количество больных, из-за трудностей в наборе которых были представлены результаты неоконченного исследования.

*В.П. Серeda и др.* [22] изучили клиническую эффективность небулизированного будесонида при обострении БА и определили возможности его применения как альтернативы СГКС. В исследовании участвовали 68 больных, которых разделили на группы в зависимости от ответа на первоначальную терапию бронхолитиками и преднизолоном (120 мг внутривенно). Пациенты, у которых наблюдался хороший ответ на лечение, получали либо небулизированный будесонид 4 мг в сутки, либо преднизолон 120 мг в сутки внутривенно. У пациентов с плохим ответом на лечение эффективность будесонида оценивалась по сравнению с плацебо только в дополнение к СГКС. Эти пациенты получали либо небулизированный будесонид 4 мг в сутки и преднизолон 90 мг в сутки перорально и / или внутривенно, либо плацебо и СГКС в тех же дозах. У больных с хорошей реакцией на первоначальную терапию уже в первые часы отмечалось исчезновение одышки и урежение приступов удушья. При этом динамика клинических симптомов в обеих подгруппах была сравнимой, а выраженность ночных симптомов была меньше в группе будесонида. Также у этих больных отмечалась сравнимая положительная динамика функциональных показателей, к 6-м суткам нормализация ОФВ<sub>1</sub> наблюдалась в группе будесонида у 75 %, а в группе преднизолона — у 50 % больных. Стабильность состояния позволила перевести пациентов на иГКС с 6-го дня лечения. У больных с плохим ответом на первоначальную терапию состояние улучшилось к концу 1-х суток. В подгруппе будесонида по сравне-

нию с плацебо наблюдалась значительная положительная динамика как клинических симптомов, так и функциональных показателей ( $p < 0,05$ ), что позволило раньше отменить СГКС.

Наше исследование показало высокую эффективность небулизированного будесонида при обострении БА. Системные и небулизированные стероиды одинаково уменьшали количество приступов удушья и потребность в КДБА, но при этом в группе небулизированного будесонида наблюдалось более быстрое улучшение таких клинических симптомов, как одышка и свистящее дыхание. Также они оказались сравнимы по влиянию на показатели ФВД и активности бронхиального воспаления. После купирования обострения БА в обеих группах происходило достоверное уменьшение цитоза, количества нейтрофилов и эозинофилов, увеличение количества альвеолярных макрофагов в ИМ и снижение уровня NO в КВВ, что свидетельствует о снижении активности эозинофильного воспаления на фоне терапии ГКС. Кроме того, неполный контроль симптомов после лечения обострения, по-видимому, ассоциирован с более высоким уровнем метаболитов NO и нейтрофильным компонентом воспаления. С одной стороны, это может быть проявлением продолжающегося воспаления в дыхательных путях. С другой стороны, сохранение нейтрофилии ИМ может быть причиной недостаточной эффективности ГКС у этих пациентов.

Терапия небулизированным будесонидом является более безопасной, риск развития побочных явлений при его использовании значительно меньше, чем при лечении СГКС. Мы не изучали влияние небулизированного будесонида на такие показатели, как уровень кортизола и остеокальцина, но такие исследования были проведены ранее. *A.M. Wilson et al.* выявили дозозависимый эффект перорального приема преднизолона в отношении влияния на кортизол плазмы ( $p < 0,0001$  по сравнению с плацебо), остеокальцин ( $p < 0,05$ ) и эозинофилы крови ( $p < 0,0005$ ) у больных со стабильной БА, но эти показатели не снижались у пациентов, принимавших небулизированный будесонид [31]. В исследовании *D. Wales et al.* показано, что у здоровых добровольцев уровень кортизола плазмы после ингаляции небулизированного будесонида в дозе 4 мг в сутки не отличается от плацебо ( $p > 0,05$ ) [32]. В исследованиях отечественных авторов не отмечена статистически значимая динамика концентрации кортизола плазмы при купировании обострения БА небулизированным будесонидом в дозе от 1 до 8 мг в сутки ( $p > 0,05$ ) [20, 21].

## Заключение

Таким образом, применение суспензии будесонида посредством небулайзера при обострении БА демонстрирует высокую клиническую эффективность, сравнимую с действием СГКС. Этот препарат может использоваться как альтернатива СГКС, при этом терапия является более безопасной.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
2. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285–295.
3. Edmonds M.L., Camargo C.A. Jr., Pollack C.V., Rowe B.H. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: a meta-analysis. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2003; 3: CD002308.
4. Rowe B.H., Bota G.M., Fabris L. et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 1999; 281: 2119–2126.
5. Matsumoto H., Ishihara K., Hasegawa T. et al. Effect of inhaled corticosteroids and short course of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study. *Chest* 2001; 120: 1468–1473.
6. Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000; 355: 542–545.
7. Lee-Wong M., Dayrit F.M., Kohli A.R. et al. Comparison of high-dose inhaled fluticasone to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest* 2002; 122: 1208–1213.
8. Rodrigo G.J. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1231–1236.
9. Belda J., Margarit G., Martinez C. et al. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 1143–1149.
10. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 32–36.
11. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M.J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 789–796.
12. Baker J.W., Mellon M., Wald J. et al. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics*. 1999; 103: 414–421.
13. Devidayal S.S., Kumar L., Jayashree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 835–840.
14. Scott M.B., Skoner D.P. Short-term and long-term safety of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 200–209.
15. Fenne H.A., Селиверстова Н.А., Малахов А.Б. и др. Ингаляционные кортикостероиды (пульмикорт) для небулайзерной терапии у детей. *Пульмонология* 2001; 2: 74–79.
16. Mitchell C.A., Alpers J.H., Morton S.M. et al. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma (abstract). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: S490.
17. Higenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al. On behalf of Pulmicort respules versus oral steroids; a prospective clinical

- trial in acute asthma (prospects). Adult study team. Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. *Biodrugs* 2000; 14: 247–254.
18. Ediger D., Coscun F., Kunt Uzaslan E. et al. Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54: 128–136.
19. Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2002; 3: 88–92.
20. Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Маколкин В.И. Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2003; 6: 75–83.
21. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Тишенина Р.С. и др. Эффективность и безопасность Бенакорта (раствор будесонида) при купировании обострения бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2004; 2: 63–67.
22. Середа В.П., Свистов А.С. Эффективность небулизированного будесонида в терапии обострений бронхиальной астмы: проспективное, контролируемое исследование. *Аллергология* 2004; 2: 17–23.
23. Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др. Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2006; 4: 58–67.
24. Pin I., Gibson P.G., Kolendowiz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25–29.
25. Lim S., Chung K.F. Potential role of noninvasive markers of inflammation in clinical management of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 64: 1103–1107.
26. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
27. Авдеев С.И., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. *Пульмонология* 1998; 2: 81–85.
28. Jayaram L., Parameswaran K., Sears M.R., Hargreave F.E. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 150–158.
29. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). *Пульмонология* 2002; 1: 57–66.
30. Назаретян Э.Е., Нариманян М.З., Мартиросян Т.В., Гаспарян А.Ю. Содержание окиси азота в слюне и легочная гипертензия у больных с различной степенью тяжести бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2000; 2: 23–27.
31. Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulised budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998; 114: 1022–1029.
32. Wales D., Makker H., Kane J. et al. Systemic bioavailability and potency of highdose inhaled corticosteroids: a comparison of four inhaler devices and three drugs in healthy volunteers. *Chest* 1999; 115: 1278–1284.

Поступила 09.04.08  
© Волкова Л.И., Капитанова Д.В., 2008  
УДК 616.248-085.234.032.23